

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

RECEIVED 20 FEB 1998
WIPO PCT

Bescheinigung

PRIORITY DOCUMENT

Die dds- drug delivery services Gesellschaft zur Förderung der Forschung in pharmazeutischer Technologie und Biopharmazie mbH in Kronshagen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Zubereitung in Form eines Polymer-Hilfsstoff-Compounds und/oder eines Polymer-Wirkstoff-Compounds und Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung zur Herstellung von Tabletten und/oder anderen größeren Matrixeinheiten"

am 12. Dezember 1996 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig das Symbol A 61 K 47/30 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 9. Dezember 1997

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

Keller

Aktenzeichen: 196 51 734.6

dds - drug delivery services
Gesellschaft zur Förderung der Forschung in pharmazeu-
tischer Technologie und Biopharmazie mbH
D - 24119 Kronshagen

Zubereitung in Form eines Polymer-Hilfsstoff-Compounds
und/oder eines Polymer-Wirkstoff-Compounds und
Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung
zur Herstellung von Tabletten und/oder anderen größeren
Matrixeinheiten

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf eine Zubereitung in Form eines Compounds, die eine Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder eine Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff und eine polymere Phase mit wenigstens einem Polymer aufweist.

Derartige Compounds sind physikalische Verbindungen von mindestens zwei Ausgangsstoffen und werden insbesondere im pharmazeutischen Bereich eingesetzt.

Es ist bekannt, zur Erreichung einer kontrollierten, verzögerten oder von physiologischen Parametern abhängigen Freisetzung von Wirkstoffen aus einer Zubereitung, die Ausgangsstoffe derart zu verarbeiten, daß die resultierenden Zubereitungen bzw. die aus diesen Zubereitungen hergestellten Arzneiformen eine polymere Phase in Form eines Polymerüberzugs bzw. eines Polymermatrixsystems aufweisen.

Der die Freisetzung kontrollierende Effekt einer solchen Zubereitung oder Arzneiform, auch Controlled Release Zubereitung (CR), wird einerseits durch die Eigenschaften der polymeren Phase selbst, wie beispielsweise Benetzbarkeit, Quellbarkeit oder Kristallinität, und andererseits durch die Struktur der durch die polymere Phase gebildeten Matrix gesteuert. Diese Matrixstruktur, die homogen oder heterogen ausgebildet sein kann, ist entweder bereits in der Zubereitung selbst vorhanden oder entsteht während der Verarbeitung der Zubereitung zur Arzneiform.

Als die Freisetzung beeinflussende Eigenschaften der polymere Phase seien hier die Löslichkeitseigenschaften genannt. So sind Polymere bzw. Makromoleküle aufgrund ihrer Unlöslichkeit und/oder Quellbarkeit in wässrigen Lösungsmitteln geeignet, Wirkstoffe, die in einer Matrix solcher Polymere bzw. Makromoleküle eingebettet sind, durch die Poren der Matrix verzögert freizusetzen. Weiterhin sind Arzneiformen mit Polymerstoffen bekannt, die aufgrund der Löslichkeit der Polymeren im Ma-

gen- oder Darmsaft eine den Ort der Freisetzung kontrollierende Zubereitung darstellen.

Bei diesen die Wirkstofffreisetzung kontrollierenden Zubereitungen sind insbesondere zwei Gruppen zu unterscheiden.

Einerseits sind polymerhaltige Partikel in einer Größenordnung von ca. 0,01 bis 2 mm bekannt, die auch als Mikropartikel (0,05 bis 0,2 mm), Granulatkörner oder Pellets bezeichnet werden. Aber auch die erst seit kürzerer Zeit bekannten Mikropartikel bzw. Mikrosphärulen mit einer typischen Größe von 50 bis 200 μm , Nanopartikel, Nanopellets und Nanosphärulen werden, sofern sie eine polymere Phase aufweisen, der Gruppe der polymerhaltigen Partikel im Sinne dieser Erfindung zugeordnet. Die Partikel liegen als eigenständige Freisetzungseinheit in Form einer partikulären Matrix vor, wobei dann bereits die Zubereitung eine Matrixstruktur aufweist.

Andererseits können die beschriebenen polymerhaltigen Partikel zu größeren Freisetzungseinheiten bzw. größeren Matrixeinheiten vereinigt werden. Diese Weiterverarbeitung wird weiter unten im einzelnen ausgeführt.

Als Beispiele der partikulären Matrices, deren Partikel eigenständige Freisetzungseinheiten bilden, seien die Dispersion von Mikropartikeln zur parenteralen Injektion, die eine kontrollierte Freisetzung von LH-RH-Analoga erlauben, sowie die Füllung von Pellets in eine Gelatine kapsel bei Handelspräparaten wie Sympathomimetika genannt. Diese werden von Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.) in „Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen“, Wissenschaftliche Verlagsgesell-

schaft mbH Stuttgart, (1996), von Bauer, K.H., Frömming, K.-H., Führer, G. in „Pharmazeutische Technologie“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, (1991), sowie von List, P.H. „Arzneiformenlehre“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, (1985) beschrieben.

Weiterhin sind in der EP 0 361 677 A1 polymerhaltige Zusammensetzungen beschrieben, die eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs ermöglichen sollen. Zur Herstellung dieser Zusammensetzungen wird ein Sprühtrocknungsverfahren offenbart, so daß unter Anwendung der Lehre dieser Druckschrift Partikel mit einer Größe von mindestens 30 µm erhalten werden, die den Wirkstoff in gleichmäßiger Verteilung aufweisen.

Zur Herstellung dieser Zubereitungen mit partikulärer Matixstruktur werden in der Literatur mehrere Verfahren beschrieben.

Bei den Verfahren nach der „solvent evaporation“ oder der „in-liquid-drying method“ ist das Polymer bzw. der Matrixbildner eine in einem organischen Lösungsmittel lösliche Substanz (z.B. Polymere wie Polylactide, Polylactid/glycolid). Das Polymer wird in einem organischen Lösungsmittel gelöst, der Wirkstoff wird ebenfalls in der organischen Phase gelöst oder - im Falle unlöslicher Wirkstoffe - dispergiert. Die den Wirkstoff enthaltende Lösung des Polymers bzw. Matrixbildners wird dann in eine wäßrige Tensidlösung gegeben und durch Rühren eine O/W-Emulsion hergestellt. Das organische Lösungsmittel wird dann entfernt, der Matrixbildner präzipitiert und es entstehen feste Pellets bzw. Mikropartikel. Je nach der Methode zur Entfernung des Lö-

sungsmittels unterscheidet man „solvent evaporation“ und „in-Liquid-Drying-method“.

Diese Verfahren werden von Speiser, P. in Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.) „Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (1996), von Beck, L.R., Pope, V.Z., Cowsar, D.R., Lewis, D.H., Tice, T.R. in „Evaluation of a new three-month injectable contraceptive microsphere system in primates (baboons)“, Contracept. Deliv. Syst., 1, 79-80 (1980), von Beck, L.R., Flowers, C.E., Pope, V.Z., Tice, T.R., Wilborn, W.H. in „Clinical evaluation of an improved injectable microcapsule contraceptive system“ in Amer. J. Obstet. Gynecol. 147 (7), 815-821 (1983) und von Beck, L.R., Pope, V.Z., Flowers, C.E., Cowsar, D.R., Tice, T.R., Lewis, D.H., Dunn, R.L., Moore, A.B., Gilley, R.M. in „Poly(d,l-lactide-coglycolide)/norethisterone microcapsules: An injectable biodegradable contraceptive“ in Biol. Reprod. 28, 186-195 (1983a) beschrieben.

Mit diesen Verfahren können sehr feine Partikel im Bereich von wenigen Mikrometern erhalten werden. Nachteilig ist jedoch der große Aufwand, mit dem die Herstellungsmethode verbunden ist, sowie die Belastung der Partikel mit Restlösungsmittel. Aus diesem Grund gibt es auch bisher in Deutschland noch kein Produkt, das nach einer dieser Methoden hergestellt worden ist und die Zulassungskriterien für ein Arzneimittel erfüllt.

Alternativ kann man die den Wirkstoff enthaltende Lösung des Polymers bzw. des Matrixbildners versprühen. Auch hier ist ein Restgehalt an organischen Lösungsmitteln im Produkt aufgrund des Herstellungsverfahrens

nicht zu vermeiden. Nach diesem Verfahren hergestellte Produkte, wie z.B. Mikropartikel zur parenteralen Applikation von Bromocriptin, werden von Fahr, A., Kissel, T. in Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.), „Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, (1996) beschrieben. Sie sind auf dem pharmazeutischen Markt. Das Problem des Restlösungsmittelgehaltes ist jedoch nur dadurch verdrängt worden, daß hier auch die Freisetzung des toxischen Lösungsmittels verzögert und damit in geringer Menge erfolgt. Mit der pro Tag aus der Matrix freigegebenen Menge bleibt man unter dem maximalen täglich tolerierten Wert.

Alle bisher genannten Verfahren sind dadurch gekennzeichnet, daß die polymere Phase bzw. der Matrixbildner in einer gelösten Form als Molekül vorliegt und sich in einem organischen Lösungsmittel befindet. Es entstehen partikuläre Zubereitungen, deren polymere Phase den Wirkstoff molekulardispers oder in Form feiner Partikel enthält. Diese Zubereitungen weisen eine sogenannte heterogene Matrixstruktur auf, wie auch von Fahr, A., Kissel, T. in Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.), „Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, (1996) beschrieben ist.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung einer partikulären Zubereitung mit polymerer Phase unter Vermeidung der Verwendung von organischem Lösungsmittel wird in der EP 0 361 677 dargestellt. Der nach dieser Druckschrift wasserlösliche Matrixbildner bzw. die polymere Phase wird in Wasser gelöst (z.B. Ethylacrylat/Methacrylat-Copolymer in ammoniakalischer Lösung), der

Wirkstoff wird ebenfalls gelöst oder dispergiert und - im Gegensatz zu „solvent evaporation“ und „in liquid-drying-method“ - anstatt einer O/W- nun eine W/O-Emulsion hergestellt. Dispersionsmedien sind mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel, z.B. flüssiges Paraffin oder Methylenchlorid. Der Matrixbildner kann in Wasser gelöst oder auch in der Wasserphase emulgiert werden. Im zweiten Fall wird eine Emulsion in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel dispergiert. Durch aufwendige azeotrope Destillation von Wasser und organischem Lösungsmittel werden Polymerpartikel ausgefällt, die den Wirkstoff in molekulardisperser oder partikulärer Verteilung einschließen. Gewinnung der Partikel erfolgt durch Separation mittels Filtration und anschließendes Waschen.

In der US 5 043 280 wird ein Verfahren zur Herstellung einer partikulären Zubereitung durch Extraktion in überkritischen Gasen beschrieben. Hierbei ist der Matrixbildner - wie bei der „solvent evaporation“ - eine in einem organischen Lösungsmittel lösliche Substanz, wie z.B. ein Polymer. Das Polymer wird in einem organischen Lösungsmittel gelöst, der Wirkstoff wird ebenfalls gelöst oder - im Falle unlöslicher Wirkstoffe - in der organischen Phase dispergiert. Die den Wirkstoff enthaltende Lösung des Matrixbildners wird dann in einer überkritischen Gasphase fein versprüht. Feine Tropfen verteilen sich im überkritischen Gas, das das organische Lösungsmittel aus den Tropfen extrahiert. Als Folge kommt es zur Präzipitation von Partikeln, die den Wirkstoff enthalten.

Auch diese genannten Verfahren führen zu Zubereitungen, die den Wirkstoff in molekulardisperser bzw. partikulä-

rer Form in der polymeren Phase eingebettet aufweisen. Durch diesen verfahrensbedingten Einschluß des Wirkstoffs in die polymere Phase weist die Außenphase der Zubereitung größtenteils Polymer auf, wodurch auch die pharmazeutischen Eigenschaften, die für eine eventuelle Weiterverarbeitung von Bedeutung sind, festgelegt werden. Ferner weisen die genannten Zubereitungen den Nachteil auf, daß sie nur unter erheblichem Kosten- und Zeitaufwand herstellbar sind.

Die Möglichkeit der Weiterverarbeitung partikulärer, polymerhaltiger Zubereitungen zu Arzneiformen, die größere Matrixeinheiten aufweisen, wie beispielsweise zu Tabletten, Drageekernen oder Implantaten ist bekannt. So wird von Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.) in „Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, (1996), die Herstellung von LH-RH-Analoga enthaltenden Implantaten beschrieben. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Herstellung von Tabletten, da diese Arzneiform viele Vorteile aufweist, wie beispielsweise die Möglichkeit zur Verarbeitung fast aller festen Wirkstoffe, die hohe Dosierungsgenauigkeit, die einfache Einnahme und Handhabung und die gute Lager- und Transportierfähigkeit.

Die Herstellung von Arzneiformen, die größere Matrixeinheiten darstellen, und insbesondere von Tabletten, erfolgt üblicherweise durch Komprimierung. Dabei sind zur Verarbeitung der herkömmlichen polymerhaltigen Zubereitungen in Form der partikulären Matrices mehrere Verfahrensschritte notwendig.

Zuerst werden die verschiedenen Inhaltsstoffe, wie beispielsweise verschiedene Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Polymere homogen vermischt. Anschließend wird die Mischung einer Feuchtgranulation durch Zusatz von Binde-, Kleb- oder Lösungsmitteln unterzogen. Das resultierende Granulat wird zum Entzug der Restfeuchte getrocknet. Die Komprimierung zu Tabletten, Drageekernen oder Implantaten erfolgt dann mit dem trockenen Granulat unter Zusatz von weiteren Hilfsstoffen, wie Fließregulierungs-, Schmier- und Formtrennmitteln.

Nachteilig ist, daß der Wirkstoff während der Feuchtgranulation über lange Zeit der Feuchtigkeit des Binde-, Kleb- oder Lösungsmittels ausgesetzt wird, und während des notwendigen Trocknungsverfahrens zwingend einer erhöhten Temperatur ausgesetzt wird. Weiterhin ist das Verfahren aufgrund der verschiedenen Einzelschritte und hierbei benötigter Vorrichtungen und Geräte mit relativ großem Zeitaufwand verbunden und somit kostenintensiv.

Die Direkttablettierung von Zubereitungen mit polymeren Bestandteilen, die zur Herstellung von Tabletten ohne polymere Phase aufgrund der niedrigen Kosten und der schnellen Durchführbarkeit bereits häufig angewendet wird, ist bisher aufgrund folgender Schwierigkeiten nicht möglich gewesen.

Zum einen weisen die Polymere durch überwiegend elastische Verformung ein schlechtes Komprimierverhalten auf, da eine Komprimierung üblicherweise hauptsächlich durch plastische Verformung erreicht wird.

Zum anderen neigt die Tablettiermischung zu einer

unerwünschten Entmischung zwischen pulverisierten Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen und Polymeren aufgrund der unterschiedlichen Oberflächenbeschaffenheit und der daraus resultierenden unterschiedlichen Fließeigenschaften. Bei der Direkttablettierung würden daher durch die fortschreitende Entmischung des Tablettierguts stark inhomogene Tabletten erhalten werden.

Ein weiteres Problem ist das allgemein schlechte Fließverhalten der Polymere. Dies hat zur Folge, daß ein zufriedenstellender Retardeffekt durch die begrenzte Beimischungsfähigkeit von Polymeren zur Tablettiermischung nicht erreicht wird. In der Literatur wird von McGinity, J.W., Cameron, C.G., Cuff, G.W. in „Controlled-release teophylline tablet formulations containig acrylic resins. I. Dissolution properties of tablets“, Drug Development and Industrial Pharmacy, 9(162), 57-68 (1983) und von Cameron, C.G., McGinity, J.W in „Controlled-release teophylline tablet formulations containig acrylic resins. II. Combination resin formulations.“ und „III. Influence of filler excipient.“, a.a.O. 13(8), 1409-1427 (1987), a.a.O. 13(2), 303-318 (1987) bei Acrylatpolymeren ein in der Regel maximaler Zusatz von 10 -15 % Polymer in einer Tablettenrezeptur zur Direkttablettierung beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds zur Verfügung zu stellen, die eine Hilfsstoff- und/oder eine Wirkstoffphase und eine polymere Phase aufweist. Die Zubereitung soll einen ausreichend großen Polymeranteil aufweisen, so daß eine kontrollierte Freisetzung des enthaltenen oder bei einer Verarbeitung zu größeren Matrixeinheiten nachträglich hinzugefügten Wirkstoffs er-

möglichst wird. Außerdem soll die Zubereitung mittels Direkttablettierung zu größeren Matrixeinheiten verarbeitet werden können. Ferner soll ein Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitung angegeben werden.

Erfindungsgemäß ist erkannt worden, daß die Lösung der Aufgabe durch die in Anspruch 1 beschriebene Zubereitung möglich ist, die eine Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder eine Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff und eine polymere Phase mit wenigstens einem Polymer aufweist, wobei die polymere Phase inkohärent ist und die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase kohärent ist.

Insbesondere kann die polymere Phase auch frei von Hilfs- und/oder Wirkstoffphase sein.

Bei der erfindungsgemäßen Zubereitung kann der Anteil an polymerer Phase bezogen auf die Gesamtmenge von Hilfsstoff- und/oder Wirkstoffphase und polymerer Phase zwischen 1 und 98 % betragen.

Insbesondere kann die Zubereitung einen Anteil an polymerer Phase von 10 bis 95 % aufweisen.

Ferner kann der Anteil der polymeren Phase in der Zubereitung mehr als 15 % und höchstens 90 % betragen.

Besonders vorteilhaft zur Ausführung der vorliegenden Erfindung ist es aber, wenn die polymere Phase einen Anteil von 40 bis 70 % bezogen auf die Gesamtmenge von Hilfsstoff- und/oder Wirkstoffphase und polymerer Phase aufweist.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann grundsätzlich jede Art von Wirkstoff aufweisen oder frei von Wirkstoff sein. Ferner kann der Wirkstoff der Zubereitung nachträglich, z.B. vor einer Weiterverarbeitung zu größeren Matrixeinheiten zugesetzt werden. Im allgemeinen kann die Zubereitung folgende Wirkstoffgruppen enthalten:

- hydroxylierte Kohlenwasserstoffe
- Carbonylverbindungen wie Ketone (z.B. Haloperidol), Monosaccharide, Disaccharide und Aminosucker
- Carbonsäuren wie aliphatische Carbonsäuren, Ester aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren, basisch substituierte Ester aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren (z.B. Atropin, Scopolamin), Lactone (z.B. Erythromycin), Amide und Imide aliphatischer Carbonsäuren, Aminosäuren, aliphatische Aminocarbonsäuren, Peptide (z.B. Ciclosporin), Polypeptide, β -Lactamderivate, Penicilline, Cephalosporine, aromatische Carbonsäuren (z.B. Acetylsalicylsäure), Amide aromatischer Carbonsäuren, vinyloge Carbonsäuren und vinyloge Carbonsäureester
- Kohlensäurederivate wie Urethane und Thiourethane, Harnstoff und Harnstoffderivate, Guanidinderivate, Hydantoine, Barbitursäurederivate und Thiobarbitursäurederivate
- Nitroverbindungen wie aromatische Nitroverbindungen und heteroaromatische Nitroverbindungen
- Amine wie aliphatische Amine, Aminoglykoside, Phenylalkylamine, Ephedrinderivate, Hydroxyphenylethanolamine, Adrenalinderivate, Amfetaminderivate, aromatische Amine und Derivate, quartäre Ammoniumverbindungen
- schwefelhaltige Verbindungen wie Thiole und Disulfane
- Sulfone, Sulfonsäureester und Sulfonsäureamide
- Polycarbocyclen wie Tetracycline, Steroide mit aromatischem Ring A, Steroide mit α , β -ungesättigter Carbonylfunktion im Ring A und α Ketol-Gruppe (oder Methylketo-Gruppe) am C 17, Steroide mit einem Butenolid-Ring am C 17, Steroide mit einem Pentadienolid-Ring am C 17 und Seco-Steroide
- O-haltige Heterocyclen wie Chromanderivate (z.B. Cromoglicinsäure)
- N-haltige Heterocyclen wie Pyrazolderivate (z.B. Propyphenazon, Phenylbutazon)
- Imidazolderivate (z.B. Histamin, Pilocarpin), Pyridinderivate (z.B. Pyridoxin, Nicotinsäure), Pyrimidinderivate (z.B. Trimetoprim), Indolderivate (z.B. Indometacin), Lysergsäurederivate (z.B. Ergotamin), Yohimbinderivate, Pyrrolidinderivate, Purinderivate (z.B.

Allopurinol), Xanthinderivate, 8-Hydroxychinolin-derivate, Amino-hydroxy-alkylierte Chinoline, Amino-chinoline, Isochinolinderivate (z.B. Morphin, Codein), Chinazolinderivate, Benzopyridazinderivate, Pteridin-derivate (z.B. Methotrexat), 1,4-Benzodiazepinderivate, tricyclische N-haltige Heterocyclen, Acridinderivate (z.B. Ethacridin) und Dibenzazepinderivate (z.B. Trimipramin)

- S-haltige Heterocyclen wie Thioxanthenderivate (z.B. Chlorprothixen)
- N, O- und N, S-haltige Heterocyclen wie monocyclische N, O-haltige Heterocyclen, monocyclische N, S-haltige Heterocyclen, Thiadiazinderivate, bicyclische N, S-haltige Heterocyclen, Benzothiadiazinderivate, tricyclische N, S-haltige Heterocyclen und Phenothiazinderivate
- O, P, N-haltige Heterocyclen (z.B. Cyclophosphamid)

Als Polymer kann die erfindungsgemäße Zubereitung übliche Polymere aufweisen, wie beispielsweise Polyacrylate oder Polymethacrylate (Eudragit E, L, F), Cellulosen und Cellulosederivate (Methylhydroxypropylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (Aquoat®)) oder natürliche Polymere (Schellack, Wachse, Bienenwachs, Glanz-Wachse). Durch die Wahl des Polymers kann die Freisetzungseigenschaft der Zubereitung oder der daraus hergestellten größeren Matrixeinheiten gesteuert werden. So kann durch Einsatz von Methylhydroxypropylcellulose eine im Vergleich zu nicht retardierten Tabletten nur gering verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs erreicht werden. Die Verwendung von Eudragit E als Polymer führt zu einer verzögerten Freisetzung des Wirkstoffs bereits im Magen. Weist die Zubereitung Eudragit L bzw. F als Polymere auf, so ist eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs erst im Darmbereich möglich.

Als Hilfsstoffe können insbesondere die folgenden Stoffgruppen verwendet werden:

Füllstoffe aus dem Bereich der Zucker, wie beispielsweise Di-Saccharide (Laktose, Saccharose), Mono-Saccharide (Glukose, Fruktose) oder Poly-Saccharide (Stärken, Mais- oder Kartoffelstärke, Cellulosen, natürliches Cellulose-Pulver, Mikrokristalline Cellulose), Zucker-Alkohole, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit, oder Calcium-Phosphate.

Bindemittel, wie Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon CL), Gelatine, Stärkekleister, Cellulosen, Cellulose-ether oder Zucker.

Erfindungsgemäß ist festgestellt worden, daß eine Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds, die eine Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder eine Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff und eine polymere Phase mit wenigstens einem Polymer aufweist, wobei die polymere Phase der Zubereitung inkohärent ist und die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase kohärent ist, erhalten wird, wenn die verschiedenen Phasen der Zubereitung zusammen in einer Flüssigkeit suspendiert oder suspendiert und gelöst werden, wobei die polymere Phase in der Flüssigkeit nicht löslich ist, und diese Suspension anschließend sprühgetrocknet wird.

Hierbei wird insbesondere eine Zubereitung erhalten, deren polymere Phase frei von Hilfs- und/oder Wirkstoffphase ist.

Ebenso ist es möglich, die Suspension, wie in Anspruch 12 beschrieben, in einem Fließbett- oder Wirbelschicht-trockner zu trocknen.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die entsprechenden Mengen an Polymer und Hilfsstoff und/oder Wirkstoff in einer Flüssigkeit mit Hilfe eines hochtourigen Rührers oder eines Dispergators suspen-

diert oder suspendiert und gelöst, wobei das Polymer, im Gegensatz zu den bekannten Verfahren in der Flüssigkeit nicht löslich ist, sondern als Feststoffpartikel vorliegt. In Abhängigkeit vom zu suspendierenden Polymer ist darauf zu achten, daß bei der Dispergierung keine zu hohen Scherkräfte und Temperaturen auftreten, die zu einer Aggregation bzw. einem Zusammenfließen von Polymerpartikeln führen.

Die verwendete Flüssigkeit ist insbesondere demineralisiertes Wasser oder ein wäßriges oder organisches Dispersions- bzw. Suspensionsmittel.

Die jeweils gewünschte Viskosität der im Sprühtrockner, Fließbett- oder Wirbelschichttrockner zu versprühenden Suspension wird über den prozentualen Feststoff-Anteil gesteuert. Zusätzliche Regulationsmöglichkeiten bestehen bei wasserlöslichen Hilfsstoffen über deren Konzentration und chemische Natur (z.B. Lactose, Hilfsstoffe mit ausgeprägtem viskositätserhöhenden Effekt).

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung ist der in Anspruch 14 beschriebene Zusatz von Netzmittel und/oder Bindemittel und/oder Weichmacher (z.B. Tri-Ethyl-Citrat, Propylen-Glycol, u.a.) zur Suspension. Als Bindemittel sind insbesondere Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Stärkekleister, Cellulose, Celluloseether oder Zucker geeignet. Sie erhöhen die mechanische Festigkeit der Zubereitung. Der Weichmacher erlaubt einen validierungsfähigen Einfluß auf die Plastizität, Verformbarkeit und Verfilmbarkeit des Polymers und ermöglicht damit die Steuerbarkeit der Freigabe des Wirkstoffs neben dem Retard-Effekt des Polymers an sich. Als Weichmacher können vor allem Tri-Ethyl-Citrat und Propylenglycol

eingesetzt werden. Aber auch andere innere und äußere Weichmacher, die als übliche Zusätze zu Polymeren bekannt sind, sind zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung geeignet.

Die Suspension wird anschließend bei Sprühdrukken üblicherweise über 20 bar mit Hilfe geeigneter Ein- und Mehrstoff-Düsen im Sprühturm bei geeigneten Abluft-Temperaturen, in Abhängigkeit von der Sensibilität der Wirk- und Hilfsstoffe sowie von den apparativen Gegebenheiten des Sprühturmes und dessen Peripherie, sprühgetrocknet oder im Fließbett- oder Wirbelschicht-trockner getrocknet.

Die erhaltene Zubereitung kann anschließend, soweit es erforderlich ist, noch nachgetrocknet werden. Hierbei ist eine Nachtrocknung und/oder eine zusätzliche Agglomeration der Zubereitung auf Fließbett- oder Wirbelschichttrocknern möglich.

Aufgrund des Trocknungsvorgangs im Sprühtrockner, Fließbett- oder Wirbelschichttrockner weist die erhaltene Zubereitung eine angenähert sphärische Form auf.

Es ist erfindungsgemäß erkannt worden, daß die beschriebene Zubereitung, die eine inkohärente polymere Phase und eine kohärente Hilfsstoff- und/oder Wirkstoffphase aufweist, sich zur Verwendung bei der Herstellung von größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften eignet. Hierbei können sämtliche bekannten Verfahren angewendet werden, so daß größere Matrixeinheiten jeder beliebigen Form erhalten werden, wie beispielsweise Tabletten, Pellets oder zylinderförmige Stäbchen. Ebenso können mit der

erfindungsgemäßen Zubereitung die bekannten Verfahren zur Herstellung von Extrusions- oder Sphäronisationspellets oder zur Abfüllung der Zubereitung in Kapseln durchgeführt werden.

Ferner ist erkannt worden, daß sich die erfindungsgemäße Zubereitung insbesondere zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten und/oder Tabletten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften mittels Direkttablettierung eignet. Dies ist trotz des hohen Polymeranteils der Zubereitung möglich, da durch das erfindungsgemäße Verfahren unter anderem eine sehr gute Fließeigenschaft und ein verbessertes Komprimierverhalten der Zubereitung erreicht wird.

Vorteilhaft ist insbesondere die Herstellung von Tabletten mittels Direkttablettierung aus einer wirkstofffreien Zubereitung, die mit wenigstens einem Wirkstoff und bei Bedarf mit weiteren Hilfsstoffen gemischt wird, sowie aus einer wirkstoffhaltigen Zubereitung, die unter Umständen zusätzlich noch mit wenigstens einem Wirkstoff und soweit erforderlich mit weiteren Hilfsstoffen gemischt werden kann.

Neben den üblichen Tabletten sind insbesondere auch Drageekerne, Film- oder Manteltablettenkerne oder zylinderförmige Stäbchen durch Direkttablettierung bzw. direkte Komprimierung erhältlich.

Ferner kann die erfindungsgemäße Zubereitung zur Herstellung größerer Matrixeinheiten verwendet werden, die verschiedene Wirkstoffe oder den gleichen Wirkstoff in unterschiedlichen Dosen aufweisen, wobei jeder Wirkstoff oder jede Dosis einen eigenen, von den anderen

Wirkstoffen oder Dosen unabhängigen Freisetzungzeitpunkt aufweist. Hierzu wird eine wirkstoffhaltige erfindungsgemäße Zubereitung, die auch zusätzlich noch wenigstens einen Hilfsstoff aufweisen kann, mit wenigstens einem weiteren oder demselben Wirkstoff, falls erforderlich unter Zusatz von Hilfsstoffen, wie beispielsweise Füll-, Formtrenn- oder Bindemitteln, gemischt. Die Mischung wird dann mittels Direkttablettierung oder nach anderen bekannten Verfahren zu größeren Matrixeinheiten verarbeitet. Dies ist besonders bei inkompatiblen Wirkstoffen vorteilhaft, da diese Vorgehensweise zu einer räumlichen Trennung der Wirkstoffe in der Arzneiform führt.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung in einem Verfahren zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten werden Modifikationen des Freisetzungsprofils ermöglicht, da der oder die Wirkstoffe in der größeren Matrixeinheit unterschiedlich stark in der polymeren Phase eingeschlossen sind und somit unterschiedlich schnell freigesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Zubereitung zur Direkttablettierung weist insbesondere den Vorteil auf, daß die Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe durch den angewandten Trocknungsvorgang gegenüber der herkömmlichen Feuchtgranulierung, die bisher als Vorstufe zur Komprimierung von polymerhaltigen Zubereitungen erforderlich gewesen ist, nur sehr kurze Zeit der Feuchtigkeit ausgesetzt werden. Die Temperaturbelastung ist bei den genannten Trocknungsverfahren steuerbar und sogar ausschalten, wenn im Luftstrom bei Raumtemperatur getrocknet wird.

Zur Herstellung größerer Matrixeinheiten nach bekannten Verfahren sei beispielsweise die Herstellung von Pellets angeführt. Dazu wird die erfindungsgemäße Zubereitung unter Zusatz adäquater Hilfsstoffe mit einem für die Pelletherstellung üblichen Extruder extrudiert und über eine anschließende Sphäronisation in Kügelchen von Pelletgröße überführt. Alternativ kann die Herstellung über einen Lochwalzenkompaktor mit angeschlossenem Pelletierbehälter erfolgen. Mögliche Geräte sind Spheronizer® und Marumizer®. Ebenso können diese Pellets durch Einsatz eines Pelletiertellers aus der beschriebenen Zubereitung hergestellt werden.

Diese Pellets können ebenso wie die Zubereitung selbst beispielsweise in Kapseln abgefüllt oder zu größeren Einheiten verpreßt werden.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen und Figuren näher erläutert, die jedoch den Erfindungsgedanken in keinem Fall einschränken und auf die bezüglich der Offenbarung aller im Text nicht näher erläuterten erfindungsgemäßen Einzelheiten ausdrücklich verwiesen wird.

1. Herstellung einer Lactose-Ethylcellulose-Zubereitung (50:50):

Beide Komponenten werden mit Hilfe eines Rührers in demineralisiertem Wasser dispergiert. Die Dispersion wird bei einem Feststoffgehalt von bis zu 40 Prozent und einem Sprühpumpen-Druck von 30-50 bar in einem Labor-Sprühturm bei Abluft-Temperaturen zwischen 70 und 100 Grad Celsius versprüht.

Das Ergebnis ist ein gut fließfähiges Sprüh-Agglomerat bestehend aus Lactose und Ethylcellulose in einer Korngrößenverteilung zwischen 1 und 630 µm, wobei der Hauptanteil von 50-80 % zwischen 63 und 400 µm liegt.

Die so hergestellte Zubereitung zeichnet sich insbesondere aufgrund ihres Merkmals, daß die polymere Phase inkohärent und die Hilfsstoff- und/oder Wirkstoffphase kohärent ist, sowie ihrer angenähert sphärischen Form und ihrer Oberflächenbeschaffenheit (Kavitäten, Laktose) als sehr gut mit Wirkstoff misch- und beladbar aus.

Bei lipophilen Wirkstoffen kann die Freisetzungsdauer der Wirkstoffe bei direkter Mischung mit der Zubereitung bis zum Faktor drei gegenüber nicht retardierten Tabletten verlängert werden. Die Freisetzungsdauer kann wiederum durch Veränderung des Polymer-Anteiles in der Tablettiermasse, z.B. durch Zumischen eines Füllstoffes der Typen Stärke oder Laktose variiert werden.

2. Herstellung einer Acetylsalicylsäure (ASS) aufweisenden Lactose-Ethylcellulose-Zubereitung:

Die Herstellung erfolgt wie in 1. beschrieben, die Mischung der Komponenten Lactose:Ethylcellulose:ASS erfolgt im Gewichtsverhältnis 45:45:10.

3. Herstellung einer Tablette aus einer Acetylsalicylsäure (ASS) aufweisenden Zubereitung:

Die unter 1. hergestellte Wirkstoff-freie Lactose-Ethylcellulose-Zubereitung wird mit ASS im Verhältnis 90:10 gemischt, der Mischung wird 0,5% Aerosil und 1% Magnesiumstearat zugesetzt und direkttablettiert.

4. Herstellung einer Tablette aus einer Acetylsalicylsäure (ASS) aufweisenden Zubereitung:

Der unter 2. hergestellten ASS-beladenen Lactose-Ethylcellulose-Zubereitung werden 0,5% Aerosil und 1% Magnesiumstearat zugesetzt und direkttablettiert.

5. Herstellung einer Paracetamol-Lactose-Ethylcellulose-Zubereitung (20:40:40):

Alle Komponenten werden in demineralisiertem Wasser dispergiert und auf eine gewünschte pumpen- und druckabhängige Viskosität eingestellt. Es erfolgt die Versprühung nach den oben beschriebenen Verfahren. Die so hergestellte Zubereitung ist aufgrund ihrer Pulvereigenschaften unmittelbar für die Direkttablettierung geeignet, wobei durch den variabel einstellbaren Prozentanteil an Polymer - durch Zumischung von weiteren Hilfsstoffen, variable Tablettenhärte - die Freigabe des Wirkstoffes im gewünschten Umfang verzögert werden kann.

In Figur 1 ist die Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung nach dem erfindungsgemäßen Verfahren dargestellt: Der Matrixbildner (z.B. Polymerpartikel) wird in Wasser dispergiert, der Hilfsstoff und/oder Wirkstoff wird ebenfalls in der Wasserphase gelöst bzw. dispergiert und die Suspension wird versprüht, wobei das Wasser durch Trocknen entfernt wird. Es entsteht eine Zubereitung, die selbst aus kleinen Polymerpartikeln zusammengesetzt ist, wobei die Zwischenräume mit dem Hilfsstoff (links) oder mit Hilfs- und Wirkstoff gefüllt sind (rechts). Die Zubereitung weist eine inkohärente polymere Phase und eine kohärente Hilfs- und/oder Wirkstoffphase auf.

Figur 2 zeigt ein Beispiel für die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung zur Herstellung größerer Matrixeinheiten. Die wirkstofffreie Zubereitung (z.B. aus Polymer und Lactose) wird mit dem Wirkstoff (in Pulverform) gemischt, gegebenenfalls Tablettierhilfsstoffe soweit erforderlich zugesetzt und die Mischung direkttablettiert. Aufgrund der angenähert sphärischen Form der Zubereitung ist ein gutes Fließen gesichert, so daß auch eine Zubereitung mit hohem Anteil an polymerer Phase direkt verpreßt werden kann. Unter Druck bildet die Zubereitung eine größere Matrixeinheit mit Gerüststruktur aus.

Die aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren werden in Figur 3a gezeigt. Hier ist ein Tropfen eines organischen Lösungsmittels mit darin gelöstem Matrixbildner (z.B. Polymer) in einer Wasserphase dispergiert (O/W-Emulsion), wobei der Wirkstoff in der organischen Phase gelöst (links) oder bei unlöslichen Wirkstoffen dispergiert (rechts) sein kann. Die Entfernung des organischen Lösungsmittels führt zu Zubereitungen, bei denen der Wirkstoff in der polymeren Phase molekular-dispers (gelöst) bzw. partikulär eingeschlossen und die polymere Phase kohärent ist.

Die Figur 3b zeigt die im Stand der Technik beschriebenen Verfahren, die zur Vermeidung von Rückständen des organischen Lösungsmittels in der Zubereitung das Polymer in wäßriger Lösung lösen. Der Wassertropfen mit gelöstem Matrixbildner (z.B. Polymer) ist in einem organischen Lösungsmittel dispergiert (W/O-Emulsion), wobei der Wirkstoff in der Wasserphase gelöst (links) oder bei unlöslichen Wirkstoffen dispergiert (rechts) sein kann. Die Entfernung des Wassers führt wie in Figur 3a

wieder zu Zubereitungen, bei denen der Wirkstoff in der polymeren Phase molekulardispers (gelöst) bzw. partikulär eingeschlossen ist. Die polymere Phase ist hier ebenfalls kohärent.

Figur 4 zeigt das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung. Die polymere Phase ist nicht gelöst sondern in Wassertropfen dispergiert bzw. suspendiert, die durch Sprühen in einer Gasphase verteilt werden. Ein Hilfsstoff (z.B. Lactose, links) oder ein Hilfsstoff und ein Wirkstoff (rechts) sind ebenfalls im Wassertropfen gelöst oder dispergiert bzw. suspendiert. Nach Entfernen des Wassers entsteht eine wirkstofffreie Hilfsstoff-Polymer-Zubereitung (links) oder eine Wirkstoff-Hilfsstoff-Polymer-Zubereitung (rechts), wobei die polymere Phase in beiden Fällen inkohärent ist.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds mit einer Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder einer Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff und einer polymeren Phase mit wenigstens einem Polymer,

dadurch gekennzeichnet, daß die polymere Phase der Zubereitung inkohärent und daß die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase der Zubereitung kohärent ist.

2. Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, daß die polymere Phase der Zubereitung frei von Hilfs- und/oder Wirkstoff ist.

3. Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der polymeren Phase der Zubereitung 1 bis 98 % beträgt.

4. Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der polymeren Phase der Zubereitung 10 bis 95 % beträgt.

5. Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 4,

dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der polymeren Phase der Zubereitung mehr als 15 % und höchstens 90 % beträgt.

6. Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der polymeren Phase der Zubereitung 40 bis 70 % beträgt.

7. Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 6,

dadurch gekennzeichnet, daß die polymere Phase ein Polyacrylat und/oder ein Polymethacrylat aufweist.

8. Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 6,

dadurch gekennzeichnet, daß die polymere Phase ein Cellosederivat aufweist.

9. Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 6,

dadurch gekennzeichnet, daß die polymere Phase ein natürliches Polymer aufweist.

10. Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 9,

dadurch gekennzeichnet, daß die Hilfsstoffphase wenigstens einen Füllstoff und/oder wenigstens ein Bindemittel aufweist.

11. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 10,

dadurch gekennzeichnet, daß die Phasen der Zubereitung zusammen in einer Flüssigkeit suspendiert oder suspendiert und gelöst werden, wobei die polymere Phase in der Flüssigkeit nicht löslich ist, und diese Suspension anschließend sprühgetrocknet wird.-

12. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 10,

dadurch gekennzeichnet, daß die Phasen der Zubereitung zusammen in einer Flüssigkeit suspendiert oder suspendiert und gelöst werden, wobei die polymere Phase in der Flüssigkeit nicht löslich ist, und diese Suspension anschließend in einem Fließbett- oder Wirbelschicht-Trockner getrocknet wird.

13. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach Anspruch 11 oder 12,

dadurch gekennzeichnet, daß die Flüssigkeit ein wäßriges oder organisches Suspensionsmittel ist.

14. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 11 bis 13,

dadurch gekennzeichnet, daß der Suspension wenigstens ein Bindemittel und/oder wenigstens ein Netzmittel und/oder wenigstens ein Weichmacher zugesetzt wird.

15. Verwendung der Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften nach bekannten Verfahren.

16. Verwendung der Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung von Tabletten und/oder größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften mittels Direkttablettierung.

Zusammenfassung

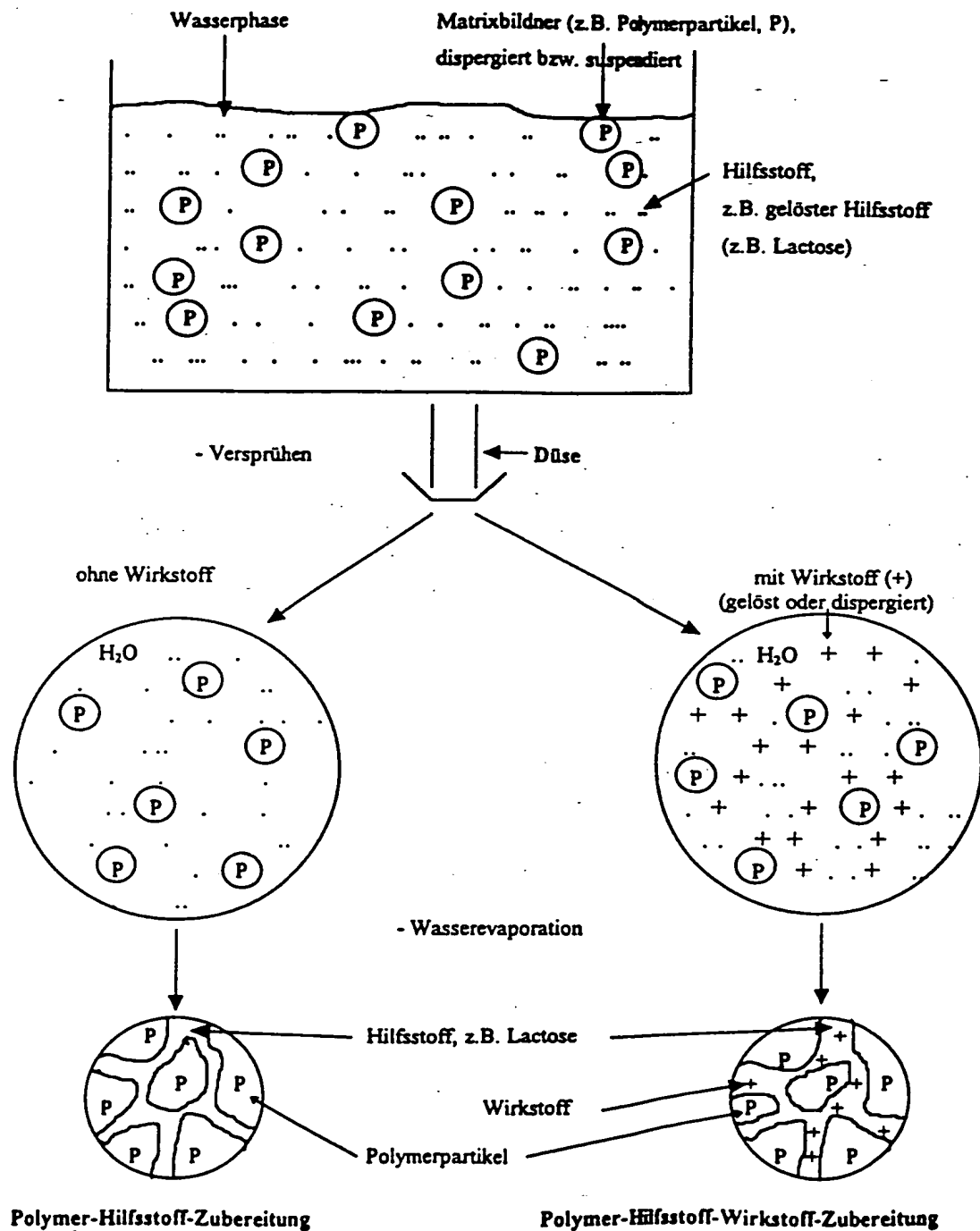
Beschrieben wird eine Zubereitung in Form eines polymerhaltigen Compounds mit einer Hilfstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder einer Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff und einer polymeren Phase mit wenigstens einem Polymer.

Die Erfindung zeichnet sich dadurch aus, daß die polymere Phase der Zubereitung inkohärent ist und daß die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase der Zubereitung kohärent ist.

Weiterhin wird ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung beschrieben.

Die erfindungsgemäße Zubereitung ist zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften nach bekannten Verfahren und insbesondere zur Herstellung von Tabletten mittels Direkttablettierung geeignet.

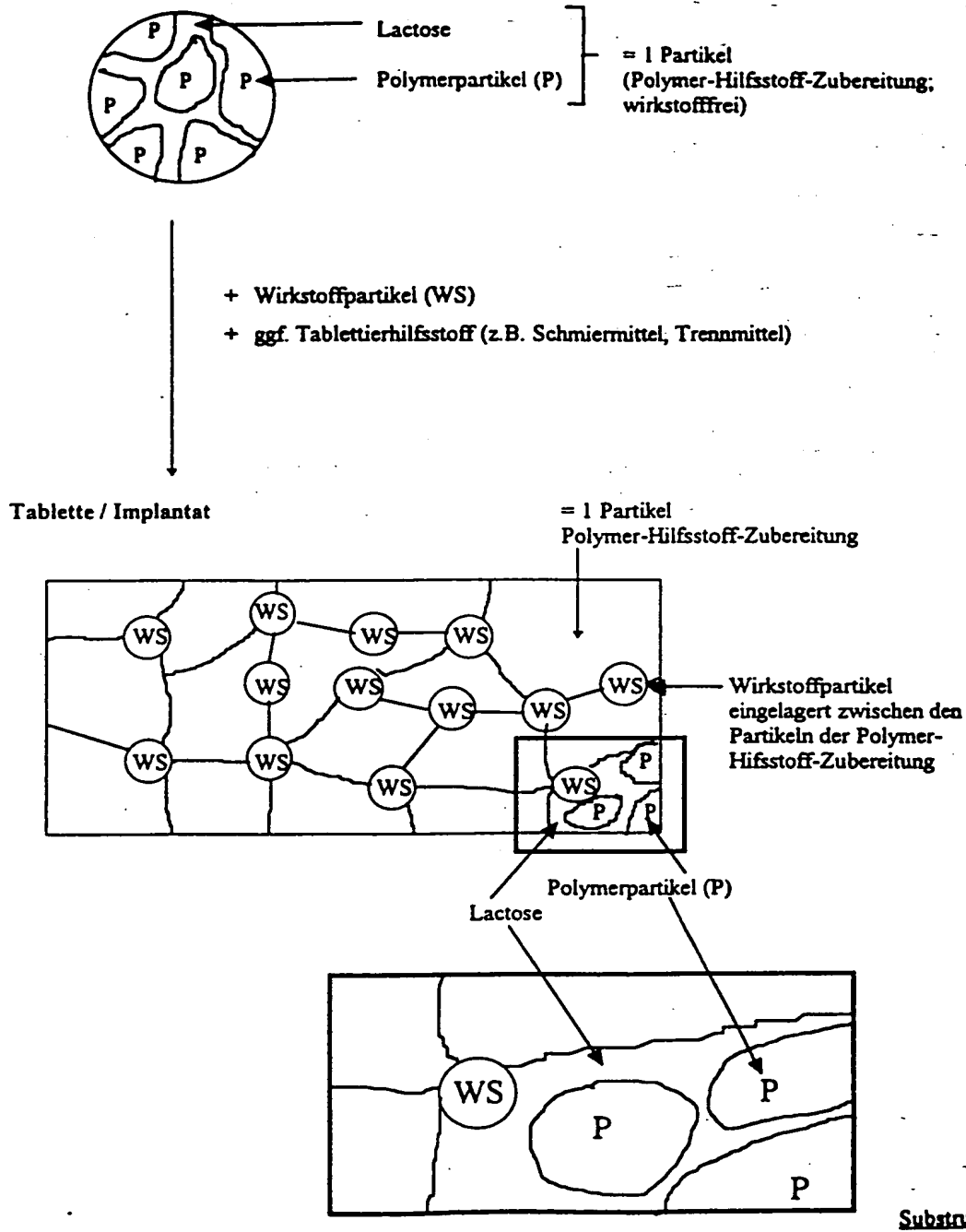
FIGUR 1: Herstellung der Zubereitung in Form eines Pellets



Figur 1

FIGUR 2: Herstellung größerer Matrixeinheiten

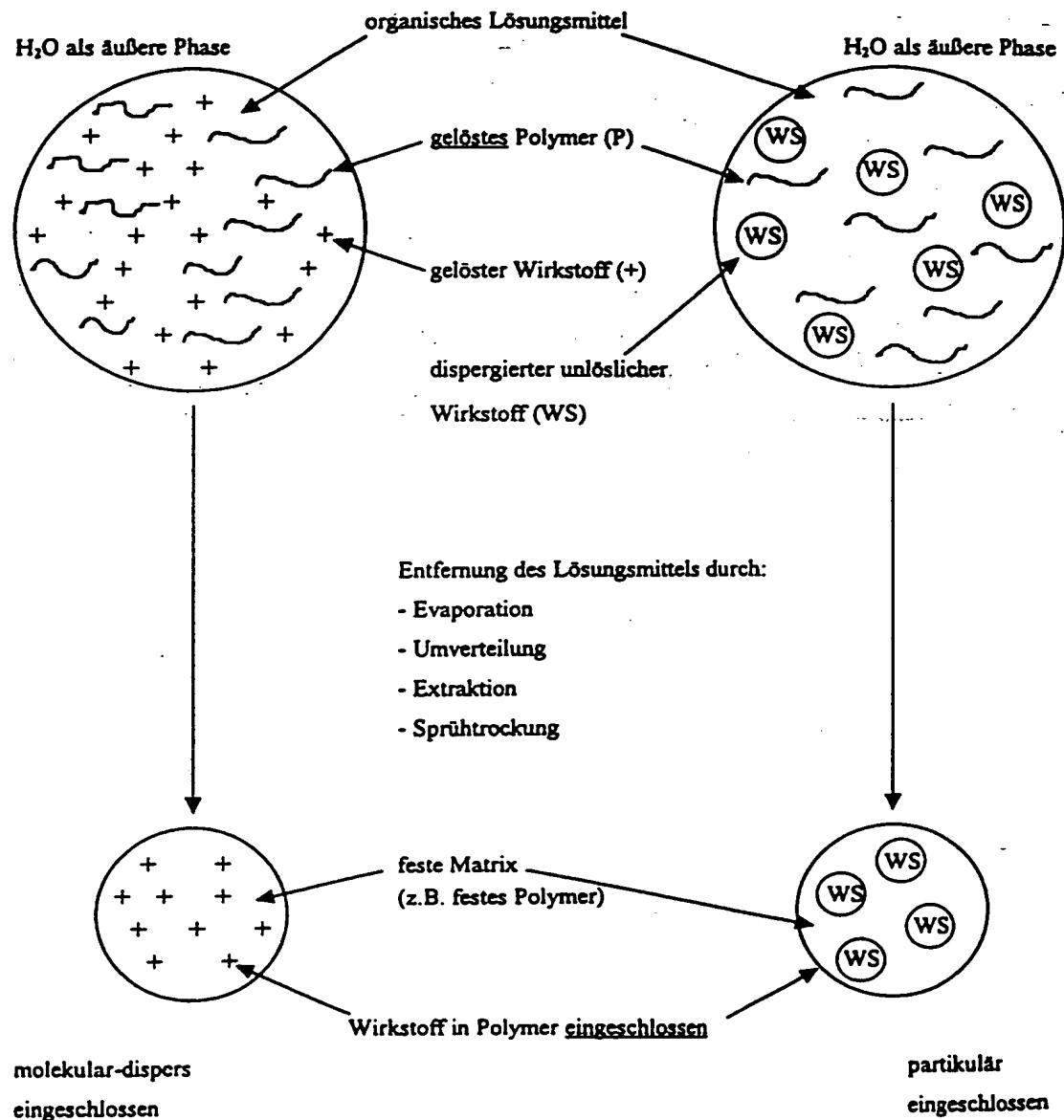
z.B. durch Komprimieren:



Figur 2

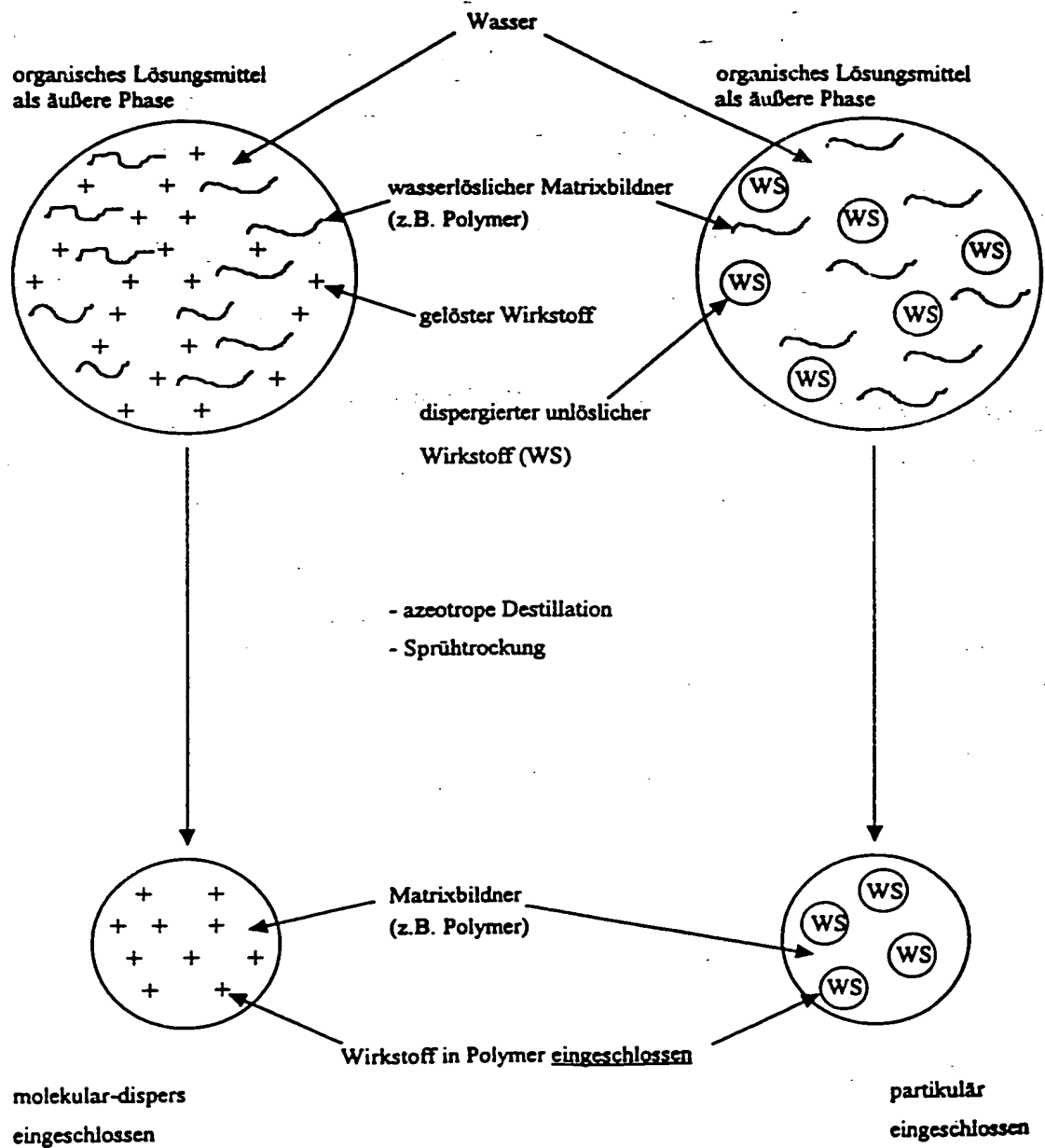
FIGUR 3a: O/W-Emulsionsverfahren (Stand der Technik)

- Solvent evaporation
- in-liquid-drying
- überkritische Gas-Extraktion



Figur 3a

FIGUR 3b: W/O-Emulsionsverfahren (Stand der Technik)

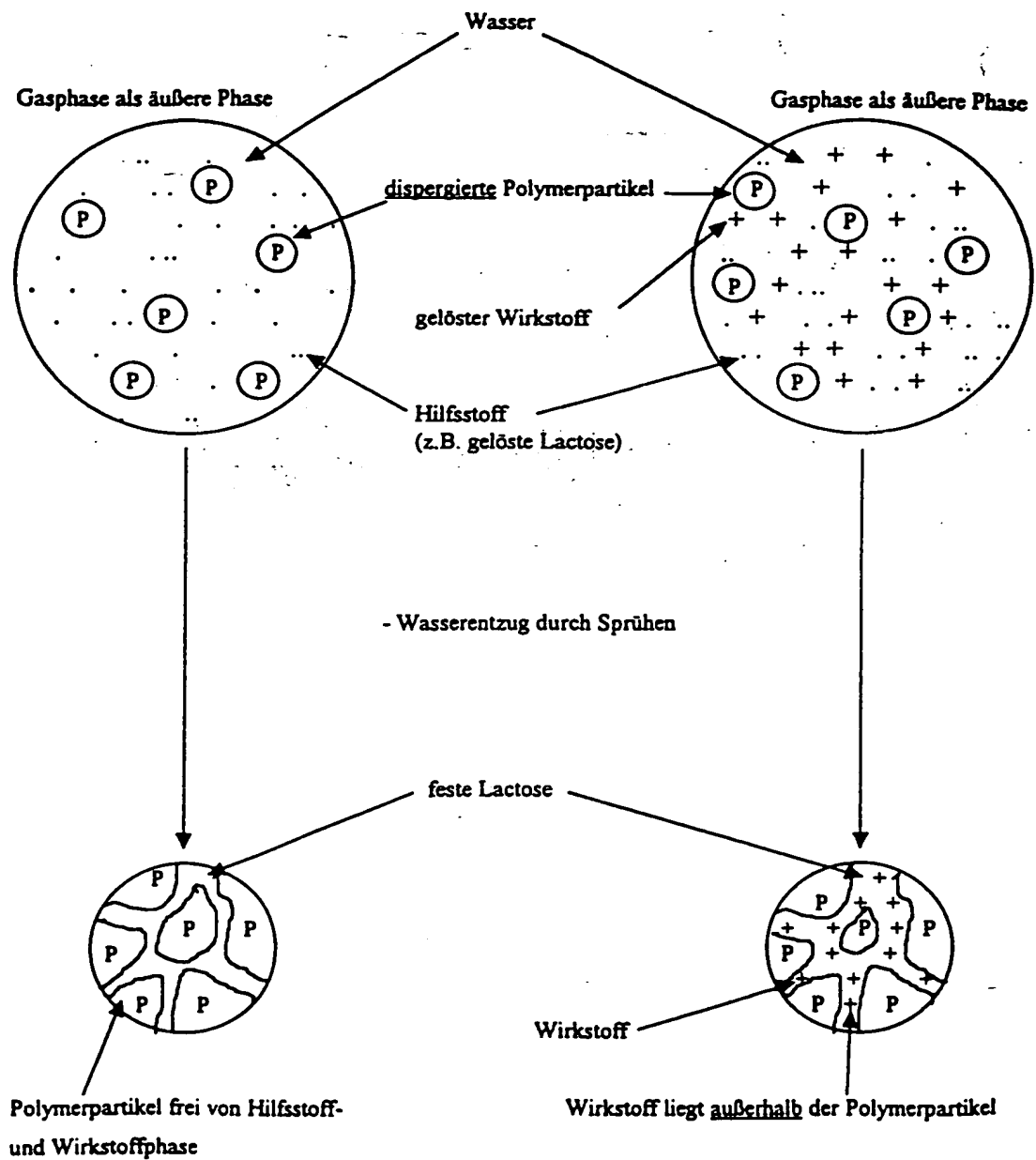


Figur 3b

FIGUR 4: erfindungsgemäßes Verfahren

Polymer-Hilfsstoff-Zubereitung

Polymer-Hilfsstoff-Wirkstoff-Zubereitung



Figur 4

THIS PAGE BLANK (USPTO)